

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Veyann 0,02 mg/3 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

24 vaaleanpunaista, kalvopäällysteistä (aktiivista) tablettia, joista jokainen sisältää 0,02 mg etinyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 44 mg.

4 valkoista kalvopäällysteistä lumelääketablettia (inaktiivisia), jotka eivät sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 89,5 mg.

Täydelliset apuaineluettelot, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaikuttavia aineita sisältävä tabletti on vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, pyöreä ja halkaisijaltaan 5,7 mm:n kokoinen.

Lumelääketabletti on valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä ja halkaisijaltaan 5,7 mm:n kokoinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Suun kautta otettava ehkäisyvalmiste.

Veyann-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Veyannin käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Miten Veyann-tabletteja otetaan?

Tabletit on otettava joka päivä suunnilleen samaan kellonaikaan ja tarvittaessa pienen nestemäärän kera. Tabletit otetaan läpipainopakkauksen osoittamassa järjestyksessä. Tabletteja otetaan jatkuvasti, yksi tabletti päivässä 28 vuorokauden ajan. Seuraava läpipainolevy aloitetaan seuraavana päivänä edellisen läpipainolevyn tablettien loputtua. Tyhjennysvuoto alkaa yleensä päivänä 2 - 3 lumelääketablettien käytön aloittamisen jälkeen (viimeinen rivi läpipainolevyssä), eikä vuoto ole välttämättä loppunut ennen uuden läpipainolevyn aloittamista.

Miten Veyann-hoito aloitetaan?

- Aloitus ilman edeltävää hormonaalista ehkäisyä (viimeksi kuluneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan naisen luonnollisen syklin päivänä 1 (eli ensimmäisenä kuukautisvuotopäivänä).

- Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletit, ehkäisyrenkas tai ehkäisy-laastari)

Veyann-tablettien käyttö olisi mieluiten aloitettava aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmävalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai lumelääketablettijakson jälkeen. Jos nainen on käyttänyt ehkäisyrenkasta tai -laastaria, hänen olisi mieluiten aloitettava Veyann-tablettien käytön sinä päivänä, kun edellinen ehkäisyvalmiste poistetaan, mutta viimeistään sinä päivänä, jolloin seuraava ehkäisyrenkas tai -laastari olisi pitänyt ottaa käyttöön.

- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä valmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävät ns. minipillerit, injektiot tai implantaatit) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Nainen voi siirtyä pelkkää progestiinia sisältävien minipillereiden käytöstä minä päivänä tahansa (implantaatista tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, ja injektioista sinä päivänä, jolloin olisi seuraavan pistoksen aika). Kaikissa näissä tapauksissa naisen on kuitenkin käytettävä estemenetelmää ensimmäisten 7 vuorokauden ajan Veyann-tabletteihin siirtymisen jälkeen.

- Ensimmäisen kolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen jälkeen tai toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella keskeytyneen raskauden jälkeen

Synnytyksen tai toisen/kolmannen raskauskolmanneksen aikana keskeytyneen raskauden jälkeen naista on ohjeistettava aloittamaan Veyann-tablettien käytön päivien 21 - 28 välisenä aikana. Jos tablettien käyttö aloitetaan tätä myöhemmin, on naisen käytettävä jotakin estemenetelmää ensimmäisten 7 tablettipäivien ajan. Jos nainen kuitenkin on jo ollut yhdynnässä, on raskauden mahdollisuus poissuljettava ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aloittamista tai vaihtoehtoisesti naisen on odotettava ensimmäisiin kuukautisiinsa asti ennen tablettien käytön aloittamista.

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tabletin unohtaminen

Lumelääketabletit (läpipainolevyn neljäs rivi) voidaan jättää huomioitta. Mahdollisesti unohtuneet tabletit on kuitenkin hävitettävä, jottei lumelääkejakso pidentyisi yli suunnitellun ajanjakson. Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohdettuja ns. **aktiivisia tabletteja**.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 24 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 24 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 4 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Näin ollen voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- Päivät 1 - 7

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä säännöllistä lumelääkejaksoa unohtuneet tabletit ovat.

- Päivät 8 - 14

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos nainen on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- Päivät 15 - 24

Ehkäisyteho on uhattuna koska säännöllinen lumelääkejakso on jo lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Toimittaessa ohjeen 1 tai 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa.

Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan kunnes aktiivitabletit on käytetty loppuun.

Läpipainolevyn viimeiset 4 (lumelääke)tablettia hävitetään. Seuraava läpipainolevyn aloitetaan heti, kun käytössä olevan läpipainolevyn tabletit loppuvat. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden läpipainolevyn aktiivitablettien loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.

2. Aktiivitablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainolevystä voidaan myös keskeyttää ja siirtyä ottamaan läpipainolevyn viimeisen rivin lumelääketabletteja enintään 4 päivän ajaksi (mukaan lukien päivät, jolloin tabletti unohtui). Tämän jälkeen siirytään käyttämään uutta läpipainolevyä.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen lumelääkejakson aikana, on raskauden mahdollisuus otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3 - 4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, tulee uusi (korvaava) tabletti ottaa mahdollisimman pian. Uusi tabletti tulee ottaa kuitenkin viimeistään 24 tunnin kuluessa normaalista tabletinottoajasta, mikäli mahdollista. Jos aikaa uuden tabletin ottamiseen kuluu enemmän kuin 24 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2 ”Tabletin unohtaminen”). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

Tyhjennysvuodon siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi läpipainopakkaus heti edellisen läpipainolevyn aktiivitablettien loputtua ilman lumelääkejaksoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, toisen pakkauksen loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Veyann-tablettien normaali käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen lumelääkejakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautistensa alkamispäivän nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa lumelääkejaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä

lyhyempi tauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei lyhennetyn tauon aikana tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäisen kerran yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on välittömästi lopetettava:

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - o laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - o tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - o suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - o useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboemبولian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - o valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - o aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - o tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - o anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - o monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- haimatulehdus tai aiemmin sairastettu haimatulehdus yhdessä vaikea-asteisen hypertriglyseridemian kanssa
- nykyinen tai aikaisempi vakava maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole palautuneet normaaleille tasoilleen
- vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- nykyinen tai aikaisempi maksakiväin (hyvän- tai pahanlaatuinen)
- tunnettu tai epäilty sukupuolihormoneista riippuvainen pahanlaatuisuus (esim. synnytyselimissä tai rinnoissa)
- tuntemattomasta syystä johtuva emätinverenvuoto
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviriia sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Veyann-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Veyann-valmisteen käyttö keskeyttää.

Laskimotromboemolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Veyann-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Veyann-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6². Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 % :ssa tapauksista.

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

² Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

Yhdistelmävalmistetta
ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät
yhdistelmäehkäisyvalmisteet
(5–7 tapausta)

Drospirenonia sisältävät
yhdistelmäehkäisyvalmisteet
(9–12 tapausta)

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboembolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboembolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Veyann-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboembolian (VTE) riskitekijät

<i>Riskitekijä</i>	<i>Kommentti</i>
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Veyann-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Eriyisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys").

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöritys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboembooliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Veyann-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

<i>Riskitekijä</i>	<i>Kommentti</i>
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisy menetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.

Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemiat, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboemolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Antikoagulanttihoidon mahdollisuus on myös huomioitava. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiä on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin mahdollisten tromboosioireiden ilmaantuessa.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on keskeytettävä tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisuuden vuoksi potilasta on neuvottava käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää ko. hoidon aikana.

Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa kohdunkaulasyövän riskin on raportoitu kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä (> 5 vuotta), mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat muut arviointia vaikeuttavat ja sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomaviruksen (HPV) mahdollinen läsnäolo.

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti suhteellisen rintasyöpädiagnoosiriskin olevan hieman tavallista suurempi naisilla, jotka parhaillaan käyttävät yhdistelmäehkäisytabletteja (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä lisäriski tasoittuu ja häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä naisilla todettujen rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskin koko elinaikana. Näissä tutkimuksissa ei ole todettu näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista, tai molemmista näistä seikoista. Lisäksi

yhdistelmäehkäisytabletteja joskus käyttäneiltä naisilta diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin yhdistelmäehkäisytabletteja täysin käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia, ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelon sisäisestä verenvuodosta.

Käytettäessä korkeampiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 µg etinyyliestradiolia) sekä kohdun limakalvo- että munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. Se, koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja, on vielä vahvistamatta.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hepatiitti C:tä (HCV) sairastavia potilaita hoidettiin ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmää sisältävillä lääkkeillä ja dasabuviriilla, ritonaviriin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) todettiin nousseen yli viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan (upper limit of normal, ULN) merkitsevästi useammin niillä naisilla, jotka käyttivät myös etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Muut tilat

Veyann-tablettien sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä kaliumtason nousua seerumissa ei kuitenkaan ole odotettavissa. Joillakin lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkitsevää, seerumin kaliumtason nousua kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämän takia suositellaan kaliumpitoisuuden seuranta ensimmäisen hoitosyklin aikana munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä sellaisilla potilailla, joiden kaliumpitoisuus ennen hoidon aloittamista on viitealueen ylärajalla; etenkin, jos potilas käyttää kaliumia säästäviä lääkkeitä. Ks. lisäksi kohta 4.5.

Naisilla, joilla itsellään on, tai joiden lähisuvussa esiintyy hypertriglyseridemiaa, saattaa olla tavallista suurempi haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain merkittävän verenpaineen nousun yhteydessä yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan verenpainearvot ovat jatkuvasti koholla tai hänen verenpaineesa nousee merkitsevästi, eikä tämä nousu vastaa verenpainelääkitykselle. Tablettien käyttöä voidaan tarvittaessa aloittaa uudestaan, jos verenpainelääkityksellä päästään normotensiivisiin arvoihin.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, *herpes gestationis*, otoskleroosiin liittyvä kuulon alenema.

Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä siihen saakka, kunnes maksan toimintakokeiden arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemman raskauden tai sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja on kuitenkin seurattava huolellisesti etenkin ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Sisäsyntyisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja *colitis ulcerosan* pahenemista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksaläiskää voi joskus ilmaantua, etenkin jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Yksi vaaleanpunainen tabletti sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia ja yksi valkoinen tabletti 89,5 mg laktoosia. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, on huomioitava tämä laktoosimäärä.

Lääkärintutkimukset

Ennen Veyann-tablettien käytön aloittamista ensimmäisen kerran tai uudelleen, on potilaan täydellinen anamneesi selvitettävä (myös sukuanamneesi) ja suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine on mitattava ja fyysinen tutkimus suoritettava kiinnittäen huomiota vasta-aiheisiin (ks. kohta 4.3) ja varoituksiin (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Veyann-valmisteiden käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Käyttäjää on ohjeistettava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Myöhempien tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti vallitsevan käytännön mukaisesti.

Käyttäjälle on kerrottava, että ehkäisytabletit eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuolitaudeilta.

Tehon heikkeneminen

Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt aktiivinaiteita sisältävien tablettien oton aikana (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Syklän rytmimuutokset

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllisten vuotojen syytä kannattaa lähteä selvittämään vasta noin kolme kiertoa jatkuneen sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on huomioitava ja asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet (mahdollisesti myös kaavinta) ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joissakin tapauksissa lumentablettijakson aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Jos

yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, on raskauden mahdollisuus suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

HUOM! Muiden samaan aikaan käytettäväksi määrättyjen lääkkeiden valmisteyhteenvedot on huomioitava mahdollisten interaktioriskien havaitsemiseksi.

- Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, ritonaviirin kanssa tai ilman, käsittävien lääkehoitojen samanaikainen käyttö saattaa lisätä ALAT-arvojen kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Näin ollen Veyann-tabletteja käyttävien naisten on siirryttävä käyttämään jotakin toista, vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää (esim. pelkkää keltarauhashormonia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai hormonittomat menetelmät) ennen edellä mainittujen yhdistelmähoitojen aloittamista. Veyann-valmisteen käytön voi aloittaa uudestaan 2 viikon kuluttua edellä mainittujen yhdistelmähoitojen päättymisen jälkeen.

- Muiden lääkkeiden vaikutus Veyann-valmisteseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä mikrosomaalisia entsyymejä sisältäviä lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisytehon heikentymiseen.

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkeshoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkeshoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen.

Jos lääkeshoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävät tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava pakkaus on aloitettava heti.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkeaineita, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen):

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbasepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan

Useat HIV-proteasasin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmä (mukaan lukien HCV-proteasasin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedo pitää tarkastaa potentiaalisten

yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteaasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Koska sytokromi P450 -järjestelmä ei osallistu drospirenonin plasmassa esiintyvien päämetaboliittien muodostumiseen, tämän entsyymijärjestelmän estäjillä ei oleteta olevan vaikutusta drospirenonin metaboliaan.

- Veyann -valmisteen vaikutukset muihin lääkkeisiin

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet saattavat vaikuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan, jolloin näiden aineiden pitoisuudet plasmassa ja kudoksissa voivat joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

In vitro -estotutkimusten ja vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini ja midatsolaami) perusteella on epätodennäköistä, että 3 mg:n drospirenoniannoksella olisi vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan.

- Muut yhteisvaikutukset

Potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE-estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei ole havaittu vaikuttavan merkittävästi kaliumtasoon seerumissa. Veyann -valmisteen samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei kuitenkaan ole tutkittu, joten tällaisissa tilanteissa kaliumtasoa seerumissa on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Ks. myös kohta 4.4.

- Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymiseen liittyviin ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä. Lievän antimineralokortikoidiaktiivisuuden johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronimuodostusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Veyann ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Veyann-tablettien käytön aikana, on näiden tablettien käyttö heti lopetettava. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski ole suurentunut silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

Eläinkokeissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida poissulkea. Yhdistelmäehkäisytablettien raskaudenaikaisesta käytöstä saadun yleisen kliinisen kokemuksen perusteella ei kuitenkaan ole nähty osoitusta siitä, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Veyann -tablettien raskaudenaikaisesta käytöstä on toistaiseksi liian vähän kokemusta, jotta voitaisiin tehdä päätelmiä raskauteen, sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Asianmukaisia epidemiologisia tietoja ei vielä ole saatavilla.

Kun Veyann-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Näin ollen yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja, joilla voi olla vaikutusta lapseen, voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia tämä valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole suoritettu. Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Veyann-tablettien käytön yhteydessä.

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset esitetään ryhmiteltyinä MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuun tietoon. Tietyn reaktion, sen synonyymien ja siihen liittyvien oireiden kuvaamiseksi käytetään sopivinta MedDRA-termiä.

Haittavaikutukset, jotka liittyvät suun kautta otettavaan Veyann-ehkäisyvalmisteseen tai sen käyttöön keskivaikean aknen hoidossa. Haittavaikutukset on ryhmitelty ja nimetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja MedDRA-käsitteiden mukaan.

<i>Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA 9.1)</i>	<i>Yleiset haittavaikutukset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Melko harvinaiset haittavaikutukset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</i>	<i>Harvinaiset haittavaikutukset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</i>	<i>Haittavaikutukset, joiden yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</i>
<i>Infektiot</i>			kandidiaasi	
<i>Veri ja imukudos</i>			anemia, trombosytopenia	
<i>Immuuni-järjestelmä</i>			allergiset reaktiot	yliherkkyysoireet
<i>Umpieritys</i>			umpierityshäiriöt	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			lisääntynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus, hyperkalemia, hyponatremia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	mielialan ailahtelevuus	masennus, hermostuneisuus, uneliaisuus	kyvyttömyys saada orgasmi, unettomuus	
<i>Hermosto</i>	päänsärky	huimaus, parestesiat	pyörtyys, vapina	
<i>Silmät</i>			konjunktiviitti, kuivat silmät, silmähäiriöt	
<i>Sydän</i>			takykardia	
<i>Verisuonisto</i>		migreeni,	flebiitti,	

		suonikohjut, hypertensio	verisuonihäiriöt, nenäverenvuoto, pyörtyminen, laskimotrombo- embolia, valtimotrombo- embolia	
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>	pahoinvointi	vatsakivut, oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat, gastriitti, ripuli	pingottunut vatsa, ruoansulatus- kanavaan liittyvät häiriöt, ruoansulatus- kanavan täysinäisyyden tunne, hiatustyrä, suun kandidiaasi, ummetus, kuiva suu	
<i>Maksa ja sappi</i>			sappikivut, kolekystiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		akne, kutina, ihottuma	kloasma, ekseemat, alopesia, aknetyyppinen dermatiitti, kuiva iho, kyhmyruusu, hypertrikoosi, ihohäiriöt, striat, kosketusihottuma, valoherkkyys- ihottuma, kyhmyt	<i>erythema multiforme</i>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		selkäkivut, raajakivut, lihaskouristukset		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	rintakivut, metrorragia*, amenorrea	emättimen kandidiaasi, lantion alueen kivut, suurentuneet rintarauhaset, fibrokystiset rinnat, verenvuodot kohdusta/emätti- mestä*, emätinvuodot, kuumat aallot, vaginiitti, kuukautishäiriöt, kivuliaat kuukautiset, niukat kuukautiset, runsaat kuukautiset, emättimen kuivuus, epäilyttävät Papanäytteet, heikentynyt libido	yhdyntäkivut, vulvovaginiitti, yhdynnän jälkeinen verenvuoto, tyhjennysvuodot, kystat rintarauhasissa, rintarauhasen hyperplasia, rintakasvaimet, kondunkaulan polyypit, kohdun limakalvon atrofia, munasarjakysta, laajentunut kohtu	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit</i>		voimattomuus, lisääntynyt hikoilu, edeema (yleistynyt	huonovointisuus	

		edeema, perifeerinen edeema, kasvojen turvotus)		
<i>Tutkimukset</i>		painon nousu	painon lasku	

* epäsäännölliset verenvuodot lakkaavat yleensä hoidon jatkuessa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia on raportoitu yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla (näistä vaikutuksista lähemmin kohdassa 4.4):

- laskimotromboemboliset häiriöt
- valtimotromboemboliset häiriöt
- hypertensio
- maksakasvaimet
- tiettyjen sellaisten tilojen ilmaantuminen tai paheneminen, joiden yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole varmuudella osoitettu: Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti, epilepsia, migreeni, kohdun myoomat, porfyria, SLE, *herpes gestationis*, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- kloasma
- akuutit tai krooniset maksan toimintahäiriöt, jotka saattavat vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisen kunnes maksan toimintaa kuvaavat parametrit ovat palautuneet normaaleille tasoilleen
- perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö voi aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on hyvin vähäisesti suurentunut rintasyöpädiagnoosin riski. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Varmaa näyttöä tämän riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Lisätietoja, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettäminen voi seurata muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemusta Veyann-yliannostuksesta ei toistaiseksi ole. Muiden suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvän yleisen kokemuksen perusteella vaikuttavia aineita sisältävien tablettien mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja etenkin nuorilla työttöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootia ei ole ja yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: G03AA12

Ehkäisy menetelmän pettämiskä kuvaava Pearl-luku: 0,41 (95 %:in ylempi, kaksitahoinen luottamusväli: 0,85).

Pearl-lin kokonaisluku (menetelmän pettäminen + potilaasta aiheutunut epäonnistuminen): 0,80 (95 %:in ylempi, kaksitahoinen luottamusväli: 1,30).

Veyann-valmisteen ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdun limakalvomuutokset.

Kun kolmen syklin ovulaationesto tutkimuksessa verrattiin drospirenonin 3 mg / etinyyliestradiolin 0,020 mg 24 päivän annostelua ja 21 päivän annostelua, 24 päivän annostelu esti enemmän munarakkulojen kehittymistä. Kun kolmannen syklin aikana tarkoituksellisesti lisättiin annosteluvirheitä, suuremmalla osuudella naisista 21 päivän annostelun ryhmässä oli munasarjojen toimintaa, esimerkiksi ei-toivottuja ovulaatioita, verrattuna naisiin, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä. Munasarjojen toiminta palasi käyttöä edeltäneelle tasolle tutkimusta seuraavan syklin aikana 91,8 % naisista, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä.

Veyann on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (eräs progestiini). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeninen ja lievä antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaaakin hyvin paljon luonnollista keltarauhashormonia, progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on näyttöä siitä, että Veyann-valmisteen lievien antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena tällä valmisteella on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

Valmisteen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa naisilla suoritettiin kaksi kaksoissokkoutettua, satunnaistettua ja lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta.

Kuusi kuukautta kestäneen hoidon jälkeen Veyann-valmisteella nähtiin tilastollisesti merkitsevästi enemmän parantuneet parametrit suhteessa lumelääkehoitoon. Inflammatoristen leesioiden vähenemisessä ero oli 15,6 % (29,3 % vs. 33,7 %), non-inflammatoristen leesioiden vähenemisessä ero oli 18,5 % (40,6 % vs. 22,1 %) ja kaikkien leesioiden vähenemisessä ero oli 16,5 % (44,6 % vs. 28,1 %). Lisäksi suuremmalla prosentuaalisella osuudella saavutettiin joko ”oireeton” tai ”lähes oireeton” -status Investigator’s Static Global Assessment (ISGA) -asteikolla.

5.2 Farmakokineetiikka

Drospirenoni

Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Tämän vaikuttavan aineen huippupitoisuus seerumissa on noin 38 ng/ml ja se saavutetaan noin 1 - 2 tunnin kuluttua kerta-annoksen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on 76 - 85 %. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta drospirenonin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Suun kautta otetun annoksen jälkeen drospirenonipitoisuudet seerumissa lähtevät alenemaan terminaalisen puoliintumisajan ollessa 31 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin, mutta ei sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikoideja sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3 - 5 % tämän vaikuttavan aineen kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaan steroidin muodossa. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni läpikäy laajan metabolian. Päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonin happomuoto, joka kehittyy laktonirenkään avautumisen myötä, sekä 4,5-dihydrodrospirenoni-3-sulfaatti. Molemmat nämä metaboliitit syntyvät ilman P450-järjestelmän osallistumista prosessiin. Vähäisiä määriä drospirenonia metaboloituu sytokromi P450 3A4:n kautta, ja drospirenonin on *in vitro* havaittu kykenevän estämään sen lisäksi myös sytokromi P450 1A1-, sytokromi P450 2C9- ja sytokromi P450 2C19 - entsyymejä.

Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenonia ei juurikaan erity muuttumattoman lääkeaineen muodossa. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteisiin ja virtsaan suunnilleen suhteessa 1,2:1,4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika virtsaan ja ulosteisiin on noin 40 tuntia.

Vakaan tilan olosuhteet

Hoitosyklin aikana drospirenonin huippupitoisuus plasmassa on vakaassa tilassa noin 70 ng/ml. Tämä tila saavutetaan hoidon jatkuttua noin 8 vuorokauden ajan. Drospirenonin pitoisuudet seerumissa akkumuloituvat noin kertoimella 3, lääkeaineen terminaalisesta puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma Cl_{cr} , 50 - 80 ml/min), vastasi hyvin tilannetta naisilla, joilla oli normaali munuaistoiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Cl_{cr} 30 - 50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Naiset, jotka sairastivat lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kaliumtasoon seerumissa.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostuskimaksessa oraalinen puhdistuma (CL/F) pieneni noin 50 % kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä verrattuna normaalin maksatoiminnan omaaviin naisiin. Havaittu drospirenonipuhdistuman heikentyminen kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä ei kuitenkaan johtanut havaittaviin muutoksiin seerumin kaliumtasossa. Kaliumpitoisuuden nousua yli normaaliarvojen ylärajan ei havaittu edes diabeteksen tai samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa potilasta hyperkalemialle). Näin ollen voidaan todeta drospirenonin olevan hyvin siedetty lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokka B).

Etniset ryhmät:

Kliinisesti merkittäviä eroja drospirenonin tai etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei ole todettu japanilaisten ja kaukasialaisten naisten välillä.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa on noin 33 pg/ml ja se saavutetaan 1 - 2 tunnin kuluessa suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen. Presysteemisen

konjugaation ja ensikierron metabolian seurauksena absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Samanaikainen ruokailu vähensi etinyyliestradiolin hyötyosuutta noin 25 %:lla tutkimuksiin osallistuneista koehenkilöistä, kun muilla koehenkilöillä muutosta ei havaittu.

Jakautuminen

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa laskee kaksivaiheisesti. Terminaalisen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Etinyyliestradioli sitoutuu suuressa määrin, mutta epäspesifisesti, seerumin albumiiniin (noin 98,5 %) ja lisää sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) sekä kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) pitoisuuksia seerumissa. Näennäiseksi jakautumistilavuudeksi on määritelty noin 5 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli käy läpi presysteemisen konjugaation sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääosin aromaattisen hydroksylaation kautta, ja metabolian seurauksena muodostuu suuri määrä erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Näitä metaboliitteja esiintyy sekä vapaina että glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina elimistössä. Metabolisen puhdistuman nopeus on noin 5 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei merkitsevissä määrin erity muuttumattomassa olomuodossaan. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsan ja sapon kautta suhteessa 4:6. Metaboliittien eliminaation puoliintumisaika on noin vuorokausi.

Vakaan tilan olosuhteet

Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkimmäisen puoliskon aikana ja etinyyliestradiolipitoisuus akkumuloituu kertoimella noin 2,0 - 2,3.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutusten on vahvistettu vastaavan näiden aineiden tunnettuja farmakologisia vaikutuksia. Etenkin lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin kullekin lajille spesifiset alkio- ja sikiötoksiset vaikutukset. Altistustasoilla, jotka ylittivät Veyann-tabletteja käyttävien naisten altistustasoja, todettiin vaikutuksia sukupuolieritymiseen rottasikiöissä. Vastaava vaikutusta ei havaittu apinoissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavia aineita sisältävät tabletit (vaaleanpunaiset):

- *Tabletin ydin:*
 - laktoosimonohydraatti
 - esigelatinoitu maissitärkkelys
 - povidoni K-30 (E 1201)
 - kroscarmelloosinatrium
 - polysorbaatti 80
 - magnesiumstearaatti (E 572)
- *Kalvopäällyste:*
 - polyvinyylialkoholi
 - titaanidioksidi (E 171)
 - makrogoli
 - talkki
 - keltainen rautaoksidi (E 172)
 - punainen rautaoksidi (E 172)

musta rautaoksidi (E 172).

Lumelääketabletit (valkoiset):

- *Tabletin ydin:*
laktoosi
povidoni (E 1201)
magnesiumstearaatti (E 572)
- *Kalvopäällyste:*
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli
talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas tai lievästi opalisoiva, läpinäkyvä PVC/PVdC-Al-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia, 3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia, 6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia, 13 x 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Jokainen läpipainolevy sisältää 24 vaaleanpunaista ja 4 valkoista (lumelääke) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Theramex Ireland Limited
Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, D01 YE64
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

29897

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.09.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.7.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.4.2019